

特開平9-221416

(43) 公開日 平成9年(1997)8月28日

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	FI	技術表示箇所
A 61 K 9/24			A 61 K 9/24	A

審査請求 未請求 請求項の数15 OL (全18頁)

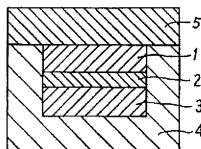
(21) 出願番号	特開平9-22405	(71) 出願人	591008715 ヤゴテック アクチエンゲゼルシャフト JAGOTEC AKTIENGESSEL LSCHAFT スイス国、ツェーハー-6052 ヘルギスヴィル エヌツェー、ゼーシュトラッセ 47
(22) 出願日	平成9年(1997)2月5日	(72) 発明者	ウバルド コンテ イタリア国 ヴァレーゼ 21052 バスト アルシウィオ ヴィア トレヴィグリオー 6
(31) 優先権主張番号	MI 96 A 000 210	(72) 発明者	ローレッタ マッジ イタリア国 27100 バヴィア ヴィア フォルベルティ 8
(32) 優先日	1996年2月6日	(74) 代理人	弁理士 杉村 暁秀 (外6名)
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)		

(54) 【発明の名称】 医薬錠剤およびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 予め決めることのできる放出分布に従って有効物質を送達することができる医薬錠剤を提供する。

【解決手段】 コアと部分的な外部コーティングとから成り、前記コアは3層から成り、その上層は有効物質および適当な賦形剤を含有しており、中間層は遅延障壁作用を有するポリマー材料から成り、下層は残部の有効物質および適当な賦形剤を含有し、前記外部コーティングは制御された透過性を有するポリマー材料から成り、前記コアの下面および側面に圧縮法によって被着されている。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 三層コアおよび部分的コーティングを有し、

前記三層コアが次の構造:

— 1種の有効物質と、前記医薬錠剤が水性媒質あるいは膏液または脂液と接触した際に前記有効物質を迅速に放出させることができるようにするのに適した賦形剤とから成る上層;

— 該上層に含有されている有効物質の放出と、下層に含有されている有効物質の放出との間の時間間隔を決めることができる隔壁を形成するのに適したポリマー材料を含有する組成物から成り、有効物質を含有していることのある中間層; および

— 1種または2種以上の有効物質を含有し、前記上層と同じかあるいは異なる組成を有していて、前記有効物質の制御された放出を可能とする下層を有する、服用後の予め決めることのできる時間に有効物質を放出するのに適した医薬錠剤において、

前記部分的コーティングはポリマー材料と補助材料と可塑剤とから成り、前記上層および前記下層の有効物質を放出するのに充分でありインビトロ試験によって予め決めることのできる時間の間不透水性障壁を形成することのでき、前記部分的コーティングは圧縮法によって被着され、前記コアの下面および側面を被覆していることを特徴とする医薬錠剤。

【請求項2】 前記コアの前記部分的コーティングの前記ポリマー材料が、分子量1,000~4,000, 000のヒドロキシプロピルメチルセルロース、分子量2,000~2,000, 000のヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、グルカン、スクレログルカン、マンナン、ガラクトマンナン、カラゲニンまたはカラゲナン、アミロース、ペクチン、キサンタン、アルギニン酸およびそのアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩、ポリ(メチルビニルエーテル/無水マレイン酸)、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、メチルセルロース、セルロースアセトブタレート、セルロースアセトプロピオネート、セルローストリメリテートおよびこれらの混合物から成る群から選択されたポリマー材料であることを特徴とする請求項1記載の医薬錠剤。

【請求項3】 前記部分的コーティングの前記ポリマー材料が、前記コーティングの全重量の5~90%、好ましくは40~90%を占めることを特徴とする請求項1記載の医薬錠剤。

【請求項4】 前記部分的コーティングが前記医薬錠剤の全重量の5~70%を占め、0.5~4.0mmの厚さを有することを特徴とする請求項1記載の医薬錠剤。

【請求項5】 前記部分的コーティングの前記補助材料が、グリセリルモノステアレート、トリグリセリドの半合成誘導体、半合成トリグリセリド、水素化ヒマシ油、

グリセリルバルミトステアレート、グリセリルベヘネート、セチリルアルコール、ポリビニルピロリドン、グリセリン、エチルセルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、安息香酸ナトリウム、ホウ酸、ポリオキシエチレングリコールおよびコロイドシリカから成る群から選択したものであることを特徴とする請求項1記載の医薬錠剤。

【請求項6】 前記部分的コーティングの前記可塑剤が、水素化ヒマシ油、脂肪酸、置換グリセリドおよびトリグリセリド、分子量400~60,000のポリオキシエチレングリコールおよびその誘導体から成る群から選択したものであることを特徴とする請求項1記載の医薬錠剤。

【請求項7】 前記コアの前記中間層が有効物質を含有していないことを特徴とする請求項1記載の医薬錠剤。

【請求項8】 さらに、溶解媒質のpHに応じて、フィルムから成る完全コーティングを有することを特徴とする請求項1記載の医薬錠剤。

【請求項9】 請求項1に記載の医薬錠剤を製造するに当たり、

a) 三層コア用顆粒状混合物および部分的コーティング用顆粒状混合物を製造し;

b) 前記三層コア用顆粒状混合物を回転圧縮機によって圧縮することにより、前記三層コアを形成し、

c) 前記部分的コーティング用顆粒状混合物を回転圧縮機によって圧縮することにより、前記三層コアの下面および側面に前記部分的コーティングを被着させることを特徴とする医薬錠剤の製造方法。

【請求項10】 工程a)の前記顆粒状混合物はいずれも粒度が710μmより小さいことを特徴とする請求項9記載の方法。

【請求項11】 工程b)の前記圧縮を800~5000kgの圧力で行うことを特徴とする請求項9記載の方法。

【請求項12】 工程c)の前記圧縮を800~5000kgの圧力で行うことを特徴とする請求項9記載の方法。

【請求項13】 さらに、工程c)からの錠剤を、溶解媒質のpHに応じて、フィルムで完全にコーティングすることを特徴とする請求項9記載の方法。

【請求項14】 迅速放出有効成分を含有し、前記医薬錠剤の上面に被着されている追加の層を有することを特徴とする請求項1記載の医薬錠剤。

【請求項15】 二層コアおよび部分的コーティングを有し、

前記二層コアが次の構造:

— 隔壁を形成するのに適したポリマー材料を含有する組成物から成り、1種の有効物質を含有していることのある上層; および

一1種または2種以上の有効物質を含有し、前記有効物質の制御された放出を可能にする下層を有する、服用後の予め決めることのできる時間に有効物質を放出するのに適した医薬錠剤において、前記部分的コーティングはポリマー材料と補助材料と可塑剤とから成り、前記上層に含有されていることのある有効物質および前記下層に含有されている有効物質を放出することの充分でありインビトロ試験によって予め決めることのできる時間の間不透過性障壁を形成することができ、前記部分的コーティングは圧縮法によって被着され、前記コアの下面および側面を被覆しており、前記医薬錠剤は、該医薬錠剤の上面に被着された、前記迅速放出有効物質を含有する追加の層を有することを特徴とする医薬錠剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、服用後の予め決めることのできる時間に有効物質を放出するのに適した医薬錠剤およびその製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】製剤技術の分野では、近年になって、錠剤に賦形 (vehiculate) されている有効物質を、適切な時期に一定速度で放出させるために、種々の錠剤が数多く製造されている。これらの錠剤は、治療に有効な血漿レベルの有効物質の維持、すなわち長期間にわたる「治療適用範囲」を決めることができる。

【0003】このような製剤の例としては、例えば、米国特許第4,160,020号明細書(1979)に記載されているように、いわゆる「リザーバ (reservoir)」システム、「OROS」浸透圧ポンプおよび「プッシュプル (push-pull)」システムがある。このようなシステムは、正しく作用している場合には、従来の製剤形態のものより全日用量を減少することができる利点および薬量単一化の利点を有し、従って患者による容認性も一層良好である。

【0004】これらの利点はあるが、いくつかの構造上または機能上の限界および欠点があり、このため、このようなシステムの長期間にわたる使用に対して著しい制約および/または助言がなされている。最も重大な欠点は、前記システムが複雑なポリマー材料を使用して得られている点にあり、例えば、OROS浸透圧ポンプのコーティングは胃腸管内で不溶性であって生分解性でない材料から成り、このため排出されるコーティングが腸内に蓄積する現象が起こることがあり、腸閉塞を生じることがある。

【0005】従来の技術研究では、特定の病理学的症状の日周期性リズムを考慮に入れたプログラムに従って、続いて起こる波動 (pulse) において、1種または2種以上の有効物質を放出することのできる波動放出を示す製剤形態を実現することに対しては、余り注意が払われて

いなかった。

【0006】この種の製剤の一例はイタリア国特許出願第19064/A87号明細書に記載されており、この明細書には、3層のうちの2層が、酸性 pH を有する水性流体中では不透過性で不溶性であるがアルカリ性媒質中では可溶性になるポリマー材料のコーティングによって被覆されている三層医薬錠剤に記載されている。このような錠剤は革新的なものであるが、現在の製造技術を使用して工業的に製造することは不可能であるという制約がある。

【0007】この治療システムを改善する第2段階は、イタリア国特許出願第MI93A001120号明細書によって導入されており、この明細書には、錠剤に賦形されている有効物質を服用後の種々の時間に放出するように処理した錠剤に記載され、この錠剤を次の方法で製造する：

a) 重なっている3つの層を有し、その上層は有効物質を含有し、中間層は有効物質を含有していないが障壁層の作用を有し、最後に下層は有効成分を含有する錠剤を製造する。このような三層錠剤では、中間層 (障壁層) は、上層と下層とのそれぞれに含有されている医薬の第1用量と第2用量との間の時間間隔を決めることができる。

【0008】b) 不透過性ポリマー材料のフィルムによって前記錠剤を完全にコーティングする。

c) 前記錠剤の上面におけるポリマーコーティングの一部分 (このような層は突出部分を有していると認められる) を磨耗処理によって除去して、前記上層に含有されている量の有効物質を直ちに放出できるようにする。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】しかし、上述の例には、上層に含有されている有効物質の一部分が磨耗処理中に除去され、この際に錠剤内容物の均一性に対して悪影響が生じることがあることによって決まる製造上の欠点がある。さらに、コーティングに使用されるポリマー材料は、たとえこのポリマー材料が生体適合性かつ生分解性であるとしても、長時間にわたる生分解性が要求されることがあり、また有効成分を含有していないコーティングが最後の腸管内に持続して残留していることがあることによって、複雑な問題が生じることがある。

【0010】

【課題を解決するための手段】服用後の予め決めることのできる時間に有効物質を放出することができ本発明の医薬錠剤は、従来技術の欠点を克服することができる。本発明の医薬錠剤は、次の構造を有する：

a) 3つの層から成り、圧縮法によって得られたコアを有し、該コアにおいて：

一上層は、錠剤が水性媒質あるいは胃液または腸液と接触した際に、有効物質が直ちに放出されるように配合されている有効物質を含有する層であり；

一中間層は、上層に含有されている有効物質の放出と下層に含有されている有効物質の放出との間の時間間隔を決めることができる障壁を形成するような組成を有し、有効物質を含有していることのある層であり；

一下層は同じ有効物質を賦形している上層と同じ配合とすることができ、あるいは下層は他の有効物質を賦形することができ、また下層は所定の動力学による有効物質の放出が達成されるように配合することができ層であり；

b) 前記コアの下面および側面におけるポリマーコーティングを有し、該コーティングは有効物質を賦形していることがあり、圧縮法によって得られ、予め決めることのできる時間の間水性媒質に不透過性の障壁を形成することができる。

【0011】このようにして得られた錠剤を、さらに、水または水性流体に可溶性のポリマーフィルムによってコーティングすることができる。この錠剤は、

—第1工程では、圧縮法によって前記3つの層を形成し；

—第2工程では、前記コアをその下面および側面で、適当な圧縮性 (compressibility) を与えることができる賦形剤が配合され、制御された透過性を有する適当なポリマー材料を使用して、圧縮法によってコーティングする。

【0012】本発明の他の例では、コアを上層と下層とから成る2つの層によって形成することができ、前記上層によって障壁層を構成し、前記下層に迅速放出有効物質を含有させることができ、このコアをその側面および下面で前記不透過性コーティングによって被覆し、かつ上面に迅速放出有効物質を被覆させる。本発明のさらに他の例では、前記三層コアは、その側面および下面が前記不透過性コーティングによって被覆されており、迅速放出有効物質を含有する上層の上面には迅速放出有効物質を含有する他の層が被覆されている、ことを特徴とする。

【0013】本発明の医薬錠剤は、服用後の予め決めることのできる時間内に有効物質を放出することができ、次の構造を有する：

a) 3つの層によって形成されたコア (図1) を有し、該コアにおいて；

—上層1は、錠剤が水性媒質あるいは胃液または腸液と接触した際に、有効物質の迅速な放出を確実にするように選択した賦形剤で賦形されている有効物質を含有する層であり；

—中間層2、すなわち障壁層は、上層1に含有されている有効物質の放出と下層3に含有されている有効物質の放出との間の時間間隔を決める障壁を形成するように選択した生体適合性で生分解性の材料をベースとする組成物から成る層であり；また前記中間層は、他の2つの層に含有されている有効物質と同じ有効物質または異なる

有効物質を賦形することができ；いずれにせよ前記中間層は、下層に含有されている有効物質の放出に対するタイムーとして作用する層であり、前記障壁層は基本的に緩徐に (「インビトロ」プログラム可能な時間間隔で) 溶解媒質と相互作用して、第3層が予め決めることのできる時間の間水性媒質と接触しないように保護する作用をする層であり；

一下層3は、同じ有効物質または異なる有効物質を賦形している上層と同じ組成を有することができるか、あるいは適当なインビトロ試験によって決めることのできるプログラムに従って有効物質を放出することができる異なる組成を有することができる層であり；

b) 圧縮法によって前記コアの下面および側面に被覆させたコーティング4 (図2) を有し、該コーティングは、適当なインビトロ試験によって予め決めることのできる時間の間水性媒質に不透過性の層を形成することができるポリマー材料からなる。

【0014】前記コーティングは、上層および下層の両者からの有効物質の放出に要する時間の間、外部媒質との接触に対してコアを確実に適切に保護するように、侵食および/またはゲル化および/または溶解に対する抵抗力を示すように配合されている。

【0015】本発明の医薬錠剤は、本発明の規定を逸脱することなく、他の形態のものであり、例えば図3および図4に従って製造することができ、図3および図4において、層1、2、3およびコーティング4は上述のものと同じものを示し、コーティング5は有効物質を含有し、かつ該有効物質を迅速に放出することができる組成を有する。本発明の医薬組成物は、コアの製造についてもコアのコーティングについても、高度に自動化された圧縮法を使用して容易に製造することができる。

【0016】特に、図2に示されている部分的コーティングを有する三層コア錠剤は、2つの個別の工程で、圧縮法によって製造される。第1工程では、マネスティー・レイヤー・プレス (Manesty-Layer-press) のような圧縮機によって、三層コアが得られる。第2工程では、適当な装置を設けた (キラン・セントラル・コア (Kilian-Central-Core) 型またはコルシュ・セントラル・コアコーター (Korsch-Central-Core Coater) 3 C型) 圧縮機を使用して、前記三層コアに部分的コーティングを施す。これらの両圧縮機は、前記コアを受け取り、該コアの部分的コーティング用の顆粒または粉末が置かれているマトリックス内の中央に正しく置き；次いで圧縮機によって自動的にコアをコーティングする最終圧縮を行って、図2に示す錠剤を生成する。

【0017】この方法により、表面の一部分 (上層1に相当する) は水性液体と直ちに接触することができ有効物質を迅速に放出することができるが、錠剤の残りの部分 (上層1および中間層2の側面ならびに下層3の側面および下面に相当する) は所定時間の間水性媒質に不

透過性であるポリマー材料の層によって均一かつ規則正しくコーティングされている錠剤が得られる。既述のように、本発明の医薬錠剤は他の形状、例えば図3および図4に示されている形状にすることができる。

【0018】実際に、中央のコアは、図3に示すように、2つの層、すなわち障壁層を有する中間層2および有効物質を包囲している下層3によって、形成することができる。このコアは、圧縮法によって、迅速に放出される量の有効物質が賦形されている迅速崩壊溶解コーティング5で、上部が被覆されており、所定時間の間不透水性障壁を形成しているコーティング4によって創部および下部が被覆されている。いずれにせよ、本発明の医薬錠剤のコアは圧縮法によるコーティング処理を施すことができるような、幾何学的形状を有する。

【0019】本発明の医薬錠剤の好ましい製造形態を図2に示す。図2において、水性液体と「インピボ」および「インピボ」の両方で接触した際に迅速に崩壊することができる、かつ/または溶解することができる上層1は、まず含有している有効物質を放出することができる、従って障壁層2の水和および次のゲル化/侵食のプロセスを活性化することができる、前記障壁層2の組成および厚さに左右される成る時間間隔の後に、下層3に含有されている有効物質が「タイミング良く」放出される。

【0020】前記上層1の組成物中には、有効物質のほかに、賦形されている有効物質の溶解（迅速な放出）を容易にするように前記層の崩壊を助けることができる化合物を使用する。このような化合物は、低分子量または中程度の分子量を有する架橋ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロース、架橋トリウムカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルデンプ粉、メタクリル酸カリウム-ジビニルベンゼン共重合体、ポリビニルアルコール、デンプン、デンプン誘導体、微晶質セルロースおよび微晶質セルロース誘導体、β-シクロデキストリンおよび一般的なデキストリン誘導体、マンニトール、乳糖、ソルビトールおよびキシトールから成る群から選択される。

【0021】なお、いわゆる発泡性混合物によって構成される補助材料；すなわち水性液体、好ましくは胃液と接触した際に層を迅速に崩壊させることができる補助材料を使用することができる。これらの補助材料としては、ナトリウムまたは他のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩および重炭酸塩、グリコシル炭酸ナトリウム、および酸性雰囲気中で発泡性を生じる他の医薬として許容できる塩がある。層の崩壊を生起させる必要がある薬質のpHに応じて、組成物中にクエン酸、酒石酸および fumaric 酸のような他の物質を使用して、「発泡性」および迅速な崩壊の出現を促すことができる。

【0022】製剤技術において通常使用される補助材

料、例えば、希釈剤、緩衝剤、バインダー、吸着剤、滑剤など、特に、デンプン、予めゲル化したデンプン、リン酸カルシウム、マンニトール、乳糖、スクロース、グルコース、ソルビトールおよび結合剤、例えば、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、デンプン、エチルセルロース、アラビガム、トラガカンゴム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、コロイドシリカ、グリセリルモノステアレート、分子量400〜50,000のポリオキシエチレングリコール、水素化ヒマシ油、ワックスおよび一置換、二置換または三置換のグリセリドを使用することができる。

【0023】層3に含有されている有効物質を放出するのに必要な時間間隔を決めることができる要素 (element) を形成する層2、すなわち障壁層の組成物は、ポリマー材料、補助材料および可塑剤を含有する。

【0024】障壁のポリマー材料は、分子量1,000〜4,000,000のヒドロキシプロピルメチルセルロース、分子量2,000〜2,000,000のヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルポリマー、ポリビニルアルコール、グルカン、スクレログルカン (scleroglucan)、マンナン、ガラクトマンナン、カラゲニンまたはカラゲナン、キサンタン、アルギン酸およびその誘導体、ペクチン、アミロース、ポリ (メチルビニルエーテル/無水マレイン酸)、カルボキシメチルセルロースおよびその誘導体、エチルセルロース、メチルセルロース、一般的なセルロース誘導体およびこれらの混合物からなる群から選択される。前記ポリマー材料は、前記層の全重量の5〜90%、好ましくは50〜90%を占める。

【0025】補助材料は、グリセリルモノステアレートおよびその誘導体、半合成トリグリセリド、半合成グリセリド、水素化ヒマシ油、グリセリルパルミトステアレート、グリセリルペヘネート、セチリック (cerilic) アルコール、ポリビニルピロリドン、グリセリン、エチルセルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび当業界においてよく知られている他の天然材料または合成材料からなる群から選択される。例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、安息香酸ナトリウム、ホウ酸、ポリオキシエチレングリコールおよびコロイドシリカが使用される。さらに、希釈剤、結合剤、滑剤、緩衝剤、滑動剤 (glidant substance) および実施例において一層よく特定されているような所望の特性を前記層に付与することができる他の材料を使用することができる。

【0026】可塑剤は、水素化ヒマシ油、脂肪酸、置換グリセリドおよびトリグリセリド、通常400〜60,000の範囲の分子量を有するポリオキシエチレングリコールおよびその誘導体から成る群から選択される。可塑剤は障壁層に所要の弾性を付与する作用、およびその圧縮特性、接着特性および凝集特性を改善する作

用をする。

【0027】補助材料を上述のポリマー材料と組み合わせると、隔壁によって生じる保時時間を一層良好に規定することができ、上述の時間間隔を、所要の治療上の必要性に応じて、15分から6〜8時間以上の範囲とすることができる。

【0028】前記下層3は、上層1と同じ組成物によって形成することができ、また、同じ有効物質または異なる有効物質または上層1に賦形されている有効物質の放出から所定の時間の後に放出される2種以上の有効物質の混合物を含有することができる。

【0029】前記下層に賦形されている有効物質にとって必要治療上の必要条件に応じて、使用する組成物を、適当なインビトロ試験によって予め決めることのできる時間間隔で完全な放出が起るように変性された（遅延させた）放出を行うものとする。図2に示す例によれば、三層コアは、圧縮法により、上層1または下層3のいずれかからの有効物質の放出に必要な時間の間、水および/または水性液体に不透過性のポリマー材料を含む均一なコーティング4によって、部分的に被覆される。また、前記コーティングは、補助材料、可塑剤、溶剤、付着防止剤など、および良好な機械的特性および加工特性を付与することができる材料を含有する。

【0030】前記コーティングに使用されるポリマー材料は、分子量1,000〜4,000,000のヒドロキシプロピルメチルセルロース、分子量2,000〜2,000,000のヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、グルカン、スクロシグルカン、マンナン、ガラクトマンナン、カラゲニンまたはカラゲナン、キサンタン、アルギニン酸およびそのアルカリ金属塩およびアルカリ土類金属塩、ペクチン、アミロースおよびその誘導体、ポリ（メチルビニルエーテル/無水マレイン酸）、カルボキシメチルセルロースおよびその誘導体、エチルセルロース、メチルセルロース、アクリル酸メタクリル酸共重合体（媒質のpHに依存してあるいは依存せずに種々の溶解度を有するもの）、セルロースアセトフタレート、セルロースアセトプロピオネート、セルローストリメレート、およびセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびその誘導体の他の天然、合成および/または半合成の誘導体およびこれらの混合物からなる群から選択される。前記ポリマー材料は、前記層の全重量の5〜90%、好ましくは50〜90%存在させる。

【0031】前記組成物中に使用する補助材料は、グリセリンモノステアレートおよびその誘導体、半合成トリグリセリド、半合成グリセリド、水素化シマジ油、グリセリンモノステアレート、グリセリンベネート、セチリック（cetic）アルコール、ポ

リビニルピロリドン、グリセリン、エチルセルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよび当業界においてよく知られている他の天然材料または合成材料からなる群から選択される。例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、安息香酸ナトリウム、ホウ酸、ポリオキシエチレングリコールおよびコロイドシリカが使用される。

【0032】さらに、水素化ヒマシ油、脂肪酸、置換グリセリドおよびトリグリセリド、通常400〜600,000の範囲の種々の分子量を有するポリオキシエチレングリコールおよびその誘導体およびこれらの混合物から成る群から選択した可塑剤が使用される。これらの可塑剤は、コーティングを形成する材料に所要の弾性を付与し、その圧縮特性、接着特性および凝集特性を改善する作用をする。

【0033】さらに、香粧剤、結着剤、溶剤、緩衝剤、付着防止剤、滑動剤および前記層に所要の特性を付与することができる他の材料を、実施例において一層よく特定されているように、使用することができる。上述のように作用する錠剤は、図2に示すように、上面を除くすべての表面を圧縮法によってコーティングすることによって得ることができる。これは、上面を除く全表面を水性液体に対して不透過性にすることを意味する。

【0034】このようにして得た錠剤は、さらに、従来法のフィルム形成法を施すことができ、この際媒質のpHに応じて水中および/または水性液体中で易溶性および/または易分散性であって、完成した系の放出特性を変えることのないポリマーコーティングを使用する。該ポリマーコーティングは、セラックおよびサンダラックゴムのような天然ポリマー、またはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アクリル酸メタクリル酸共重合体（媒質のpHに依存してあるいは依存せずに種々の溶解度を有するもの）、セルロースアセトフタレート、セルロースアセトプロピオネート、セルローストリメレート、および当業者によく知られている他の誘導体のような合成ポリマーによって形成することができる。

【0035】コーティングフィルムが胃抵抗性および腸抵抗性である場合には、前記第1層に賦形されている有効物質の放出は十二指腸レベルのみにおいて生じることができ、第3層に賦形されている有効物質の放出は腸管の末端部レベル（結腸レベル）において生じることができる。前記コーティングは錠剤の全表面に被着させることができ、このコーティングは液溶法または流動床法によって被着させる。

【0036】実施例において一層明確に指摘されているように、本発明の医薬錠剤は、水および/または胃液および/または腸液と接触した際に、有効物質の第1部分を直ちに放出することができるが、有効物質の第2部分

は障壁の特性に応じてその後時間が経過するにつれて放出される。

【0037】本発明の医薬錠剤の種々の構成部分の好ましい大きさは次の通りである：

—コア直径：4～12mm、好ましくは6～9mm、
—上層1および下層3の厚さ：2～8mm、好ましくは3～4mm、

—中間層2の厚さ：0.4～4.0mm、好ましくは0.8～2.0mm。

外側コーティングの厚さは0.5～4.0mm、好ましくは1.0～2.0mmである。本発明の医薬錠剤は卵形、卵様形、長円形または非対称形のような種々の幾何学的形状にすることができ、上述の寸法は絶対的に例示であって、これに限定されるものではない。

【0038】本発明の医薬錠剤に使用することができる有効物質は、日周期性サイクルに応じた生体薬理学的および薬力学的変動を示す物質および一時的および特に日周期性リズムによって変動を示す病状の発現に対して有効物質の治療作用および/または保護作用を続けることができる物質；例えば、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ジフルニサル、ピロキシカム、ナプロキセン、フルビプロフェンおよびトルメチンナトリウムのようなステロイド抗炎症薬および非ステロイド抗炎症薬（NSAID）；アンピシリン、アモキシシリン、セフラジン、クラブラン酸、セファクロル、セファレキシン、クロキサリリン、エリスロマイシン、その塩および誘導体のような抗生物質；ニトロフラントイン、ナリジクス酸、オキシリン酸、ピペミド酸およびその誘導体のような原生細胞レベルにおける抗菌薬；ジアゼパム、ニトラゼパム、フルラゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼポキッド、メダゼパムおよびロラゼパムのような睡眠導入薬および精神安定薬；ジルチアゼム、トラビジル、ウラビジル、ベンゾエダロン、ジリダモール、リドフラジン、ナフトロフルリシユ酸塩およびベルヘキシリンマレイン酸塩およびオキシフェドリン（oxypheдрine）塩酸塩のような狭心症発作および高血圧症発作を防止するのに有効な物質；エフェドリン、テルフェナジン、テオフィリン、クロルフェニラミン、テルブタリン、メタプロテノール、アミノフィリン、イソプレナリン、サルブタモール、メチルプレドニゾン、デキサメタゾン、イソバミン（isobamin）およびこれらの組み合わせから成る群から選択した抗ヒスタミン薬および/または抗喘息薬；ア

シクロピル、ガングリオシクロピル、リバビリン、ソリウビジンおよびAZTのような抗ウイルス薬；シメチジン、ファモチジン、ニザチジン、ラニチジン、ロキサチジンおよびスクラルファートのようなH₂拮抗薬である抗胃酸薬；アセブトール、メトプロロール、アテノロール、ナドロール、オクスピレンロール、ベバントロール、ボビンドール、ビンドロール、ラベトロール、プロプラノロール、メビンドロールおよびソタロールのような心血管レベルにおいて有効な医薬；アムロジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニカルジピンおよびベラパミルのようなカルシウム遮断薬；カプトプリルおよびエナラプリルのようなACE抑制因子；ヒドロクロチアジド、クロルタリド、インダパミド、ピレタミドおよびキシパミドのような利尿薬；グリセリン三硝酸エステル、イソソルビド二硝酸エステルおよびイソソルビド5—硝酸エステルのような有機硝酸エステル；およびリードバ、カルビドバおよびベンゼラジドのようなパーキンソン病治療薬である。

【0039】本発明の医薬錠剤は、現在使用されている製造技術を使用して、直ちに工業的レベルに移すことができる製造方法によって、710μmより小さい粒度を有する粒状混合物から製造することができる。三層コアは、「多層」錠剤を製造することができる回転圧縮機、例えば、マネスティ・レイヤー・プレス（英国リパール）を使用して製造する。

【0040】普通、作業圧力は800～5000kgの範囲である。回転圧縮機によって800～5000kgの圧力で圧縮することにより、コーティング材料を被着させて、三層コアをコーティングする。この操作は実施例において詳細に説明されている。所要に応じて、このようにして得た錠剤を緩質pHに応じて可溶性になるフィルムで完全にコーティングする。

【0041】

【発明の実施形態】

【実施例】

実施例1：有効物質としてラニチジン塩酸塩を含有する、図2に示すような、5000錠の連続の錠剤の製造。

1—a：有効物質を含有する顆粒の製造

上層1および下層3の製造に使用する顆粒を製造した。各層は150mgの有効物質を含有し、次の単位組成を有していた：

ラニチジン塩酸塩（USPグレード）（150mgのラニチジンに相当する）

167.4mg

コーンスターチ（USPグレード；イタリア国ミラノ所在のC. Erba社）

40.0mg

ポリビニルピロリドン（プラスドン（Plasdone、登録商標）K30；米国ニュ

ーヨーク州ウエイン所在のISP社）

4.0mg

カルボキシメチル澱粉 (エクスプロタブ (Explotab, 登録商標); 米国ニュー
 ヨーク州カーメル所在のE. Mendell Co. Inc.) 35.0mg
 ステアリン酸マグネシウム (USPグレード; イタリア国ミラノ所在のC. Erba
 社) 5.0mg

合 計

239.0mg

【0042】エルウェカ (Erweka) K5タイプ型シグマ
 ミキサ (ドイツ連邦共和国マイン河畔フランクフルト)
 内で、所要量の有効物質とコンスターチとを混合し;
 生成した混合物をポリビニルピロリドンの10% (w/
 v) アルコール性水溶液で湿らし、均一に湿った材料を
 25メッシュ (710μm) の格子の上に押し付けて規則
 正しい顆粒を得、これを40~45℃の空気循環ス
 トープ内で乾燥した。恒量まで乾燥した顆粒をターブラ (Tur

bula) T2A型 (スイス国バーゼル所在のBachofen社)
 粉末用ミキサ内に入れ、カルボキシメチル澱粉を加え、
 20分間混合した。次いで、この混合物にステアリン酸
 マグネシウムを添加し、さらに20分間混合を行った。
 生成した顆粒を下記のように圧縮工程で処理した。

【0043】1-b: 降壁層2用顆粒の製造

次のパーセント組成を有する5000錠分の降壁層を得
 るのに必要な量の顆粒を製造した:

ヒドロキシプロピルセルロース (メトセル (Methocel, 登録商標) E5
 プレミア, 英国オービントン所在のColorcon社) 76.5
 水素化ヒマシ油 (クチナ (Cutina) HR (商品名); ドイツ連邦共和国デュッ
 セルドルフ所在のヘンケル社) 19.0
 ポリビニルピロリドン (プラスドン (Plasdone, 登録商標) K29-32; 米
 国ニューヨーク州ウェイン所在のISP社) 2.9
 グリーンラッカー (イタリア国ミラノ所在のEigemann Veronelli 社)
 0.1
 ステアリン酸マグネシウム (USPグレード; イタリア国ミラノ所在のC. Erba
 社) 1.0
 コイロドシリカ (シロイド (Syloid, 商品名) 244; ドイツ連邦共和国ウ
 ルムス所在のGrace GmbH) 0.5

合 計

100.0

【0044】エルウェカ (Erweka) K5タイプ型シグマ
 ミキサ (ドイツ連邦共和国マイン河畔フランクフルト)
 内で、所要量のヒドロキシプロピルセルロース
 (メトセル (登録商標) E5; 見掛け粘度5cps) と水
 素化ヒマシ油とグリーンラッカーとを混合し; 生成した
 混合物をポリビニルピロリドンの10% w/vアルコ
 ル性水溶液で湿らし、この均一に湿った材料を25メッ
 シュ (710μm) の格子の上に押し付けて規則正しい淡
 緑色の顆粒を得、これを40~45℃の空気循環ス
 トープ内で乾燥した。恒量まで乾燥した顆粒をターブラT
 2A型粉末用ミキサ内に入れ、ステアリン酸マグネシウム
 およびコイロドシリカを加え、20分間混合した。生成
 した顆粒を下記のように圧縮工程で処理した。

【0045】1-c: 三層コアの製造 (圧縮法による)
 上述の方法によって得た顆粒を、三層錠剤の製造に適し
 た回転圧縮機 (例えば、英国リバプール所在のManesty
 Layer-Press 社) の3個の装入用ホッパー内に導入した。
 特に、第1および第3のホッパーには、1-a項に記載し
 た顆粒を導入し、第2ホッパーは1-bに記載した顆粒で

満たした。

【0046】圧縮機には直径9mm、R=12mmの円
 形凸面パンチを装着した。この圧縮機を調整して、有効
 物質 (150mgのランチジンに等しい量) を含有する
 第1の239.4mgの量の顆粒と、100mg (約
 1.0mmの厚さを得るのに必要な量) の降壁層と、有
 効物質 (150mgのランチジンに等しい量) を含有する
 第2の239.4mgの量の顆粒とによって形成され
 た三層コアを製造した。

【0047】3,000kgの圧力で操作して、層1お
 よび層3にそれぞれ150mgの有効物質を含有し、5
 78.8mgに等しい平均重量を有する三層コアを得
 た。このようにして得た三層コアを、1-d項に記載し
 た顆粒を使用して部分的コーティングを被着させるため
 に、第2圧縮工程に送った。

【0048】1-d: 外部コーティング用顆粒の製造

次のパーセント組成を有し、5000錠分のコーティ
 ングを行うのに必要な量の顆粒を製造した:

ヒドロキシプロピルセルロース (メトセル (Methocel, 登録商標) K4
 M, 英国オービントン所在のColorcon社) 46.0

- マニトール 46.0
 ポリビニルピロリドン (プラスドン (Plasdone, 登録商標) K 29-32; 米国ニューヨーク州ウエイン所在のGulf Corp.)
 6.3
 レッドブルーラッカー (イタリア国ミラノ所在のEigemann Veronelli 社)
 0.2
 ステアリン酸マグネシウム (USPグレード; イタリア国ミラノ所在のC. Erba 社)
 1.0
 コロイドシリカ (シロイド (Syloid, 商品名) 244; ドイツ連邦共和国ウォルムス所在のGrace GmbH)
 0.5

合 計

100.0

【0049】エルヴェカ (Erweca) K 5タイプ型シグマミキサ (ドイツ連邦共和国マイン河畔フランクフルト) 内で、所要量のヒドロキシプロピルメチルセルロース (メトセル (登録商標) K 4M; 見掛け粘度4000 cP) とマニトールとレッドブルーラッカーとを混合し、生成した混合物をポリビニルピロリドンの10%w/アルコール性水溶液で湿らし、均一に湿った材料を25メッシュ (710 μm) の格子上に押し付けて規則正しいスミレ色の顆粒を得、これを40~45℃の空気が循環ストープ内で乾燥した。恒量まで乾燥した顆粒をタープラ T 2A 型粉末用ミキサ内に入れ、ステアリン酸マグネシウムおよびコロイドシリカを加え、20分間混合した。生成した顆粒を下記のように圧縮工程で処理した。

【0050】1-e: 圧縮法によるコアの部分的コーティング

1-d項に記載した方法によって得た顆粒を、いわゆる乾式コーティング錠剤の製造に適した回転圧縮機 (例えば、キリアン・セントラー・コーターまたはコルシューセン・トラル・コア・コーター3C型) の第1装入ホッパー内に導入した。図2に示す錠剤を得るために、第2ホッパーには顆粒を導入しなかった。

【0051】圧縮機には直径12mm、R=12mmの円形凸面パンチを装着した。この圧縮機を調整し、コーティング層用として220mgの量の顆粒を使用して

ンレー (Inlay) 錠剤を製造した。この圧縮機にトランスファ装置を装着して、1-c項に記載したようにして製造した三層コアを移動し、マトリックス中に正しく配置できるようにした。このマトリックスには、コーティングに必要な量の顆粒を予め供給しておいた。この圧縮機により、自動的に、前記コアを完全に心合わせし、漸進的に圧縮し、1-d項に記載した顆粒によって構成される粉末床のなかにコアを漸進的に沈め、被覆錠剤を製造することができた。3000kgの圧力で操作して、三層コア (3層のうち2層はそれぞれ150mgのラニチジンを賦形している) の表面が、層1の上面を除いて部分的にコーティングされている、図2に示す錠剤を得た。

【0052】1-f: 溶解試験

錠剤の放出特性を求めるために、2枚の掻き板を有する装置 (USP XIIに記載されているもの) を使用して、100rpmで操作し、溶解用流体として37℃の脱イオン水を使用した。有効物質の放出を、自動試料採取・読取り装置 (スペクトラコンパ (Spectracomp, 商品名) 602, イタリア国ミラノ所在のAdvanced. Products社) を使用し、UV分光光度計により313nmの位置で追跡した。その結果を表1に示す。

【0053】

【表1】

時間 (分)	放出量 (%)
10	41.0
20	47.5
30	50.0
60	51.3
90	54.9
120	72.6
150	88.5
180	95.1
210	98.1
240	99.8

【0054】錠剤から第1の量 (錠剤中に含有されている全量の47.5%) の有効成分の迅速な放出が20分

で行われ、次の約80分の期間では無視できる量の有効物質が放出されるにすぎず、次いで溶解試験開始後90

分で第2の量の有効成分の迅速な放出が行われる、と言うことができる。このような特性は本発明の目的を充分に達成するものである。

【0055】実施例2：有効物質としてラニジン塩酸塩を含有する、図3に示すような、5000錠の一連の錠剤の製造。この例では、第1および第2の量の有効物質の放出間の時間間隔を、実施例1に記載した時間間隔より一層長くすることができる隔壁2の厚さを実現した。

【0056】2-a：有効物質（ラニジン塩酸塩）を含有する顆粒の製造

実施例1の1-a項に記載したと同様にして、顆粒を製造した。

【0057】2-b：隔壁2用顆粒の製造

実施例1の1-b項に記載したと同様にして、顆粒の製造を行った。

【0058】2-c：二層コアの製造（圧縮法による）

2-a項および2-b項に記載した方法によって得た顆粒を、二層錠剤の製造に適した回転圧縮機（例えば、英国リバプール所在のManesty Layer-Press 社）の2個のホッパー内に導入した。特に、第1ホッパーには2-a項に記載した顆粒を満たし、第2ホッパーには2-b項に記載した顆粒を満たした。

【0059】圧縮機には直径9mm、R=12mmの円形凸面パンチを装着した。この圧縮機を調整して、有効物質（150mgのラニジンに等しい量）を含有する顆粒によって形成された層3と、130mg（約1.0mmの厚さを得るのに必要な量）の顆粒から成る隔壁層2とから成る二層コアを製造した。平均重量が369.4mgに等しく、150mgの有効物質を含有する二層コアを得た。このようにして得た二層コアを、2-a項に記載したコーティング5用の顆粒および2-d項に記載したコーティング4用の顆粒を使用してコーティングを被覆させるために、第2圧縮工程に送った。

【0060】2-d：コーティング用顆粒の製造

実施例1の1-e項に記載したと同様にして、コーティング用顆粒を製造した。

【0061】2-e：圧縮法によるコアのコーティング

2-d項に記載した方法によって得た顆粒を、いわゆる乾式コーティング錠剤の製造に適した回転圧縮機（例えば、キリアン・センター・コーターまたはコルシューセントラル・コア・コーター3C型）の第1ホッパー内に導入し、2-a項に記載した有効成分ラニジン塩酸塩を含有する顆粒を第2ホッパー内に導入した。

【0062】圧縮機には直径12mm、R=12mmの円形凸面パンチを装着した。この圧縮機を調整して、コーティング4が2-d項に記載した顆粒から成り、コーティング5が2-a項に記載した顆粒から成る、図3に示すような乾式被覆錠剤を製造した。2-c項に記載と同様にして製造した二層コアを、コアのトランスファー装置に供給するためのホッパー内に導入した。この圧縮機によってコアを移動し、コーティング4に必要な量の顆粒が予め供給されているマトリックス中にコアを正確に配置した。この圧縮機により、自動的に、前記コアを完全に心合わせし、予備圧縮を行ってコーティングを構成する顆粒床のなかにコアを沈めることができ、コーティング5用の顆粒を導入し、次いで最終圧縮を行って、図3に示すような錠剤を得ることができた。

【0063】実施例1に記載したと同様に操作して、二層コアを有し、このコアが2種の異なる顆粒によって被覆されている錠剤を得た。第1のコーティングは上面を除いて錠剤を被覆し、有効物質を含有する第2のコーティングは上面を被覆していた。

【0064】2-f：溶解試験

実施例1の1-f項に記載したと同様にして、溶解試験を行った。その結果を表2に示す。

【0065】

【表2】

時間（分）	放出量（％）
10	44.4
20	48.2
30	49.1
60	50.1
90	51.4
120	52.8
150	54.1
180	80.9
210	93.8
240	98.8

【0066】実施例2の錠剤から、第1の層（錠剤中に含有されている全量の49.1％）の有効物質の迅速な放出が30分で行われ、次の2時間より長い期間では無視できる量の有効物質が放出されるにすぎず、次いで溶解試験開始後2時間30分で第2の量の有効物質の迅速

な放出が行われる、と言うことができる。このような特性は本発明の目的を充分に達成するものである。

【0067】実施例3：有効物質としてジクロフェナク・ナトリウムを含有する、図2に示すような、5000錠の一連の錠剤の製造。

3-a: 有効物質を含有する顆粒の製造
 上述の方法により顆粒を製造し、この顆粒を層1および
 3の製造に使用した。層1および3はそれぞれ、7.5m

gの有効物質を含有しており、次の単位組成を有してい
 た:

ジクロフェナク・ナトリウム (イタリア国ミラノ所在のSecifarma 社)	7.5. 0mg
コーンスターチ (イタリア国ミラノ所在のC. Erba社)	9.0. 0mg
ラウリル硫酸ナトリウム (U S Pグレード; イタリア国ミラノ所在のC. Erba社)	0. 2mg
メチルセルロース (メトセル (Methocel, 登録商標) A 4 C, 英国オービントン所在のColorcon社)	0. 4mg
カルボキシメチル澱粉 (エクスプロタブ (Explotab, 登録商標); 米国ニューヨーク州州カーメル所在のE. Mendell Co.)	6. 0mg
架橋ポリビニルピロリドン (ポリプラスドン (Polyplasdone, 登録商標) XL; 米国ニューヨーク州ウェイン所在のI S P社)	3. 8mg
ステアリン酸マグネシウム (イタリア国ミラノ所在のC. Erba社)	1. 0mg

合 計

176. 4mg

【0068】エルヴェカ (Erweka) K 5タイプ型シグマ
 ミキサ (ドイツ連邦共和国マイン河畔フランクフルト)
 内で、所要量の有効物質とコーンスターチとを混合し;
 生成した混合物を、予めラウリル硫酸ナトリウムを溶解
 しておいた1. 3%w/vメチルセルロース水溶液によ
 って湿らし; この均一に湿った材料を2.5メッシュ (7
 10 μm) の格子上に押し付けて規則正しい顆粒を得、
 これを40~45℃の空気循環ストーブ内で乾燥した。
 恒量まで乾燥した顆粒をターブラT 2A型 (スイス国バ

20 ーゼル所在のBachofen社) 粉末用ミキサ内に入れ、カル
 ボキシメチル澱粉および架橋ポリビニルピロリドンを加
 え、2.0分間混合した。次いで、この混合物にステア
 リン酸マグネシウムを添加し、さらに2.0分間混合を行っ
 た。生成した顆粒を、有効成分について分析し、下記の
 ように圧縮工程で処理した。

【0069】3-b: 錠壁層2用顆粒の製造

次のパーセント組成を有する500.0錠分の錠壁層を得
 るのに必要量の顆粒を製造した:

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (メトセル (Methocel, 登録商標) E 3 プレミア, 英国オービントン所在のColorcon社)	76. 5
水素化ヒマシ油 (クチナ (Cutina) HR (商品名); ドイツ連邦共和国デュッ セルドルフ所在のヘンケル社)	19. 0
ポリビニルピロリドン (プラスドン (Plasdone, 登録商標) K 29-32; 米 国ニューヨーク州ウェイン所在のI S P社)	2. 9
グリーンラッカー+ブルーラッカー (イタリア国ミラノ所在のEigenmann Vero nelli 社)	0. 1
ステアリン酸マグネシウム (U S Pグレード; イタリア国ミラノ所在のC. Erba 社)	1. 0
コロイドシリカ (シロイド (Syloid, 商品名) 244; ドイツ連邦共和国ウ ルムス所在のGrace GmbH)	0. 5

合 計

100. 0

【0070】エルヴェカ (Erweka) K 5タイプ型シグマ
 ミキサ (ドイツ連邦共和国マイン河畔フランクフルト)
 内で、所要量のヒドロキシプロピルメチルセルロース
 (メトセル (登録商標) E 3; 見掛け粘度3 cps) と水
 素化ヒマシ油とグリーンラッカーとブルーラッカーとを
 混合し; 生成した混合物をポリビニルピロリドンの10
 %w/vアルコール性水溶液で湿らし、この均一に湿

た材料を2.5メッシュ (710 μm) の格子上に押し付
 けて規則正しい暗緑色の顆粒を得、これを40~45℃
 の空気循環ストーブ内で乾燥した。恒量まで乾燥した顆
 粒をターブラT 2A型粉末用ミキサ内に入れ、ステア
 リン酸マグネシウムおよびコロイドシリカを加え、2.0分
 間混合した。生成した顆粒を下記のように圧縮工程で処
 理した。

【0071】3-c: 三層コアの製造 (圧縮法による)

実施例1の1-e項に記載したと同様な方法により、三層コアを製造した。圧縮機には直径9mm、R=12mmの円形凸面パンチを装着し、この圧縮機を調整して有効物質(75mgのジクロフェナクに等しい量)を含有する176.4mgの顆粒3-aを有する層1と、100mg(約1.0mmの厚さを得るのに必要な量)の顆粒3-bを有する層2と、有効物質(75mgのジクロフェナクに等しい量)を含有する176.4mgの顆粒3-aを有する層3とによって形成された三層コアを製造した。

【0072】3,000kgの圧力で操作して、層1および層3にそれぞれ75mgの有効成分を含有し、452.8mgに等しい平均重量を有する三層コアを得た。このようにして得た三層コアを、3-d項に記載した顆粒を使用して部分的コーティングを被覆させるために、第2圧縮工程に送った。

【0073】3-d: 外部コーティング用顆粒の製造

実施例1の1-d項に記載したと同様に、外部コーティング用顆粒を製造した。

時間(分)	放出量(%)
15	27.9
30	39.9
45	49.3
60	49.9
90	50.2
120	52.0
150	61.7
180	78.0
210	95.4
240	100.5

【0077】錠剤から第1の量(錠剤中に含有されている全量の49.3%)の有効成分の迅速な放出が45分で得られ、次の約90分の期間では無視できる量の有効物質が放出されるにすぎず、次いで溶解試験開始後2.5時間で第2の量の有効成分の迅速な放出が行われる、とすることができる。このような特性は本発明の目的を充分に達成するものである。

【0078】実施例4: 有効物質としてジクロフェナク・ナトリウムを含有し、外部コーティングとして異なる組成物を使用する、実施例3に記載したような、5000錠の一連の錠剤の製造。

4-a: 有効物質を含有する顆粒の製造

ヒドロキシプロピルメチルセルロース(メトセル(Methocel, 登録商標) K100M, 英国オービントン所在のColorcon社) 79.0
 水素化ヒマシ油(クチナ(Cutina) HR (商品名); ドイツ連邦共和国デュセルドルフ所在のヘンケル社) 13.3
 ポリビニルピロリドン(プラスドン(Plasdone, 登録商標) K29-32; 米国ニューヨーク州ウエイン所在のGaf Corp社) 6.0

【0074】3-e: 圧縮法によるコアの部分的コーティング

実施例1の1-e項に記載したと同様に、コアのコーティングを行った。三層コア(3つの層のうち2つの層はそれぞれ75mgのジクロフェナクを賦形している)の表面が、有効成分の最初の迅速な放出が行われる上面を除いてコーティングされている、図2に示す錠剤が得られた。

【0075】3-f: 溶解試験

錠剤の放出特性を求めるために、2枚の掻き板を有する装置(USPXXIIに記載されているもの)を使用して100rpmで操作し、溶解用流体として37℃の脱イオン水を使用した。有効物質の放出を、自動試料採取・読取り装置(スペクトラコンプ(Spectracomp, 商品名) 602, イタリア国ミラノ所在のAdvanced Products社)を使用し、UV分光光度計により276nmの位置で追跡した。その結果を表3に示す。

【0076】

【表3】

実施例3の3-a項に記載したと同様に、顆粒を製造した。

【0079】4-b: 錠剤2用顆粒の製造

実施例3の3-b項に記載したと同様に、顆粒の製造を行った。

【0080】4-c: 三層コアの製造 (圧縮法による)

実施例3の3-c項に記載したと同様に、コアの製造を行った。

【0081】4-d: 外部コーティング用顆粒の製造

次のパーセント組成を有し、5000錠分のコーティングを行うのに必要な量の顆粒を製造した:

オレンジラッカー (イタリア国ミラノ所在のEigemann Veronelli 社)

0.2

ステアリン酸マグネシウム (USPグレード; イタリア国ミラノ所在のC.Erba 社)

1.0

コロイドシリカ (シロイド (Syloid, 商品名) 244; ドイツ連邦共和国ウォルムス所在のGrace GmbH)

0.5

合 計

100.0

【0082】エルヴェカ (Erwaka) K5タイプ型シグマミキサ (ドイツ連邦共和国マイン河畔フランクフルト) 内で、所要量のヒドロキシプロピルメチルセルロース (メトセル (登録商標) K100M; 見掛け粘度1000 cP) とマントニールとオレンジラッカーとを混合し; 生成した混合物をポリビニルピロリドンの10% w/vアルコール性水溶液で湿らし、この均一に湿った材料を25メッシュ (710 μm) の格子上に押し付けて規則正しいオレンジ色の顆粒を得、これを40~45℃の空気循環ストーブ内で乾燥した。恒量まで乾燥した顆粒をターブラT2A型粉未用ミキサに入れ、ステアリン酸マグネシウムおよびコロイドシリカを加え、20分間混合した。生成した顆粒を下記のように圧縮工程で

処理した。

【0083】4-e: 圧縮法によるコアのコーティング
4-d項記載の顆粒を使用し、実施例1の1-e項に記載したと同様にして、コアのコーティングを行った。三層コア (3つの層のうち2つの層はそれぞれ75mgのジクロフェナクを賦形している) の表面が、有効成分の迅速な放出を示す第1層に相当する上面を除いてコーティングされている、図2に示す錠剤が得られた。

【0084】4-f: 溶解試験

実施例3の3-f項に記載したと同様にして、溶解試験を行った。その結果を表4に示す。

【0085】

【表4】

時間 (分)	放出量 (%)
15	24.6
30	38.9
45	47.6
60	50.3
90	51.2
120	51.7
150	52.9
180	60.1
210	75.8
240	89.9
270	97.5
300	100.7

【0086】錠剤から第1の量 (錠剤中に含有されている全量の47.6%) の有効成分の迅速な放出が45分で行われ、次の約2時間の期間では無視できる量の有効物質が放出されるにすぎず、次いで溶解試験開始後2.5時間で第2の量の有効成分の迅速な放出が行われる、とすることができる。このような特性は本発明の目的を充分に達成するものである。

【0087】実施例5: 有効物質としてイブプロフェン

を含有する、図2に示すような、500錠の一連の錠剤の製造。

5-a: 有効物質を含有する顆粒の製造

上述の方法により顆粒を製造し、この顆粒を層1および3の製造に使用した。層1および3はそれぞれ75mgの有効物質を含有しており、次の単位組成を有していた:

イブプロフェン (イタリア国ミラノ所在のFrancis 社)

150.0mg

コーンスターチ (イタリア国ミラノ所在のC.Erba 社)

44.8mg

メチルセルロース (メトセル (Methocel, 登録商標) A4C, 英国オーベントン所在のColorcon社)

0.8mg

カルボキシルメチル澱粉 (エクスプロタブ (Explotab, 登録商標); 米国ニュ

ーヨーク州カーメル所在のE. Mendeil Co.)

1. 2 mg

架橋ポリビニルピロリドン (ポリプラスドン (Polypladone, 登録商標) X L

; 米国ニューヨーク州ウェン所在のGaf Corp. 社) 4. 5 mg

ステアリン酸マグネシウム (イタリア国ミラノ所在のC. Erba社)

1. 9 mg

合 計

213. 2 mg

【0088】エルヴェカ (Erweka) K 5 タイプ型シグマ
ミキサ (ドイツ連邦共和国マイン河畔フランクフルト)
内で、所要量の有効物質とコーンスターチとを混合し、
生成した混合物を1% w/v メチルセルロース水溶液に
よって湿らし、この均一に湿った材料を2.5メッシュ
(710 μm) の格子上に押し付けて規則正しい顆粒を
得、これを40〜45℃の空気を循環ストープ内で乾燥し
た。恒量まで乾燥した顆粒をターブラト 2 A 型 (スイス
国バーゼル所在のBachofen社) 粉末用ミキサ内に入れ、
カルボキシメチル澱粉および架橋ポリビニルピロリドン
を加え、20分間混合した。次いで、この混合物にステ
アリン酸マグネシウムを添加し、さらに20分間混合を
行った。生成した顆粒を、下記のように圧縮工程で処理
した。

【0089】5-b: 障壁層2用顆粒の製造

実施例1の1-a項に記載したと同様に、顆粒を製
造した。

【0090】5-c: 3層コアの製造 (圧縮法による)

上述の方法によって得た顆粒を、三層錠剤の製造に適し
た回転圧縮機 (例えば、英国リバプール所在のManesty
Layer-Press 社) の3個の装入用ホッパーに導入した。
特に、第1および第3のホッパーには、5-a項に記載し
た顆粒を導入し、第2ホッパーは5-b項に記載した顆粒
で満たした。

【0091】圧縮機には直径9mm、R=12mmの円
形凸面パンチを装着した。この圧縮機を調整して、有効
物質 (150mgのイブプロフェンに等しい量) を含有
する213. 2mgの顆粒により形成された層1と、1
00mg (約1. 0mmの厚さを得るのに必要な量) の
障壁層用顆粒によって形成された層2と、有効物質 (1

50mgのイブプロフェンに等しい量) を含有する21
3. 2mgの顆粒によって形成された層3とから成る三
層コアを製造した。

【0092】層1および層3にそれぞれ150mgの有
効物質を含有し、526. 4mgに等しい平均重量を有
する三層コアを得た。このようにして得た三層コアを、
5-d項に記載した顆粒を使用して部分的コーティング
を被着させるために、第2圧縮工程に送った。

【0093】5-d: 外部コーティング用顆粒の製造
実施例4の4-d項に記載したと同様に、顆粒を製
造した。

【0094】5-e: 圧縮法によるコアのコーティング
5-d項記載の顆粒を使用し、実施例1の1-e項に記
載したと同様に、コアのコーティングを行った。三
層コア (3つの層のうち2つの層はそれぞれ75mgの
ジクロフェナクを賦形している) の表面が、有効成分の
最初の迅速な放出が行われる上面を除いてコーティング
されている、図2に示す錠剤が得られた。

【0095】5-f: 溶解試験

錠剤の放出特性を求めるために、2枚の掻き板を有する
装置 (USP XXIIに記載されているもの) を使用して
100rpmで操作し、溶解用流体として37℃、pH
=7. 5の人工腸液を使用した。有効物質の放出を、自
動試料採取・流取り装置 (スペクトラコンプ (Spectrac
omp, 商品名) 602, イタリア国ミラノ所在のAdvanc
ed. Products社) を使用し、UV分光光度計により22
3nmの位置で追跡した。その結果を表5に示す。

【0096】

【表5】

時間 (分)	放出量 (%)
15	47. 8
30	50. 0
60	51. 2
90	51. 9
120	52. 4
150	52. 8
180	53. 1
210	53. 5
240	63. 3
270	101. 4
300	101. 6

【0097】錠剤から第1の量 (錠剤中に含有されてい 50 る全量の50%) の有効成分の迅速な放出が30分で行

われ、次の約3時間の期間では無視できる量の有効物質が放出されるにすぎず、次いで溶解試験開始後3.5時間で第2の量の有効成分の迅速な放出が行われる、と言うことができる。このような特性は本発明の目的を十分に達成するものである。

【0098】実施例6：有効物質としてイブプロフェンを含有する、図2に示すような、5000錠の一連の錠剤の製造。

6-a：層1および3用の有効物質を含有する顆粒の製造

実施例5の5-a項に記載したと同様にして顆粒を製造した。

【0099】6-b：隔壁層2用顆粒の製造

次のパーセント組成を有する5000錠分の隔壁層を得るのに必要な量の顆粒を製造した：

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（メトセル（Methocel、登録商標）E50、英国オービントン所在のColorcon社）	76.5
水素化ヒマシ油（クチナ（Cutina）HR（商品名）；ドイツ連邦共和国デュッセルドルフ所在のヘンケル社）	19.0
ポリビニルピロリドン（プラスドン（Plasdone、登録商標）K29-32；米国ニューヨーク州ウエイン所在のISP社）	2.9
イエローラッカー（イタリア国ミラノ所在のEigemann Veronelli社）	0.1
ステアリン酸マグネシウム（USPグレード；イタリア国ミラノ所在のC.Erba社）	1.0
コロイドシリカ（シロイド（Syloid、商品名）244；ドイツ連邦共和国ウォルムス所在のGrace GmbH）	0.5

合 計

100.0

【0100】エルヴェカ（Eweca）K5タイプ型シグマミキサ（ドイツ連邦共和国マイン河畔フランクフルト）内で、所要量のヒドロキシプロピルメチルセルロース（メトセル（登録商標）E50；見掛け粘度50cps）と水素化ヒマシ油とイエローラッカーとを混合し；生成した混合物をポリビニルピロリドンの10%w/vアルコーレン性水溶液で湿らし、この均一に湿った材料を25メッシュ（710μm）の格子の上に押し付けて規則正しい黄色の顆粒を得、これを40～45℃の空気循環ストープ内で乾燥した。恒量まで乾燥した顆粒をターブラT2A型粉末用ミキサ内に入れ、ステアリン酸マグネシウムおよびコロイドシリカを加え、20分間混合した。生

成した顆粒を下記のように圧縮工程で処理した。

【0101】6-c：三層コアの製造（圧縮法による）
6-b項に記載した隔壁層2用顆粒を使用し、実施例5の5-c項に記載したと同様にして、三層コアを製造した。層1および層3にそれぞれ150mgの有効物質を含有し、527.4mgに等しい平均重量を有する三層コアを得た。このようにして得た三層コアを、6-d項に記載した顆粒を使用して外部コーティングを被着させるために、第2圧縮工程に送った。

【0102】6-d：外部コーティング用顆粒の製造
次のパーセント組成を有し、5000錠分のコーティングを行うのに必要な量の顆粒を製造した：

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（メトセル（Methocel、登録商標）K15M、英国オービントン所在のColorcon社）	79.0
水素化ヒマシ油（クチナ（Cutina）HR（商品名）；ドイツ連邦共和国デュッセルドルフ所在のヘンケル社）	13.3
ポリビニルピロリドン（プラスドン（Plasdone、登録商標）K29-32；米国ニューヨーク州ウエイン所在のGaf Corp社）	6.0
レッドラッカー（イタリア国ミラノ所在のEigemann Veronelli社）	0.2
ステアリン酸マグネシウム（USPグレード；イタリア国ミラノ所在のC.Erba社）	1.0
コロイドシリカ（シロイド（Syloid、商品名）244；ドイツ連邦共和国ウォルムス所在のGrace GmbH）	0.5

合 計

100.0

【0103】エルヴェカ (Erveka) K5タイプ型シグマ
ミキサ (ドイツ連邦共和国マイン河畔フランクフルト)
内で、所要量のヒドロキシプロピルメチルセルロース
(メトセル (登録商標) K15M; 見掛け粘度15000
cps) とマンニトールとレッドラッカーとを混合し;
生成した混合物をポリビニルピロリドンの10%w/v
アルコール性水溶液で湿らし、この均一に湿った材料を
25メッシュ (710 μ m) の格子上に押し付けて規則
正しいピンク色の顆粒を得、これを40~45℃の空気
循環ストープ内で乾燥した。恒量まで乾燥した顆粒を
ターブラT2A型粉末用ミキサ内に入れ、ステアリン酸マ
グネシウムおよびコロイドシリカを加え、20分間混合
した。生成した顆粒を下記のように圧縮工程で処理し

た。

【0104】6-e: 圧縮法によるコアのコーティング
6-d項記載の顆粒を使用し、実施例1の1-e項に記
載したと同様にして、コアのコーティングを行った。三
層コア (3つの層のうち2つの層はそれぞれ150mg
のイブプロフェンを賦形している) の表面が、有効成分
の迅速な放出を示す第1層に相当する上面を除いてコー
ティングされている、図2に示す錠剤が得られた。

【0105】6-f: 溶解試験

実施例5の5-f項に記載したと同様にして、溶解試験
を行った。その結果を表6に示す。

【0106】

【表6】

時間 (分)	放出量 (%)
15	45.4
30	47.8
60	49.6
120	50.0
180	50.2
240	50.6
300	50.8
360	50.9
420	51.2
480	51.3
540	77.2
600	89.3
660	98.7
720	100.2

【0107】錠剤から第1の量 (錠剤中に含有されてい
る全量の45.4%) の有効成分の迅速な放出が15分
で行われ、次の約7.5時間の期間では無視できる量の
有効物質が放出されるにすぎず、次いで溶解試験開始後
8時間で第2の量の有効成分の迅速な放出が行われる、
とすることができる。このような特性は本発明の目的を
十分に達成するものである。

【0108】実施例7: 有効物質としてリードバおよび
カルビドバを含有する、図2に示すような、5000錠
の一連の錠剤の製造。

7-a: 層1用顆粒の製造

層1の製造に使用する第1顆粒を製造した。生成した層
1は30mgのカルビドバおよび30mgのリードバを
含有し、次の単位組成を有していた:

カルビドバ-水和物=カルビドバ30mg (イタリア国ミラノ所在のAlfa Chem社)	32.4mg
リードバ (イタリア国ミラノ所在のAlfa Chem社)	30.0mg
微晶質セルロース (アビスル (Avicel, 商品名) PH 102, 米国フィラデルフィア所在のFMC社)	99.2mg
グリーンラッカー+イエローラッカー (イタリア国ミラノ所在のEigermann Veronelli社)	0.2mg
ポリビニルピロリドン (プラスドン (Plasdone, 登録商標) K30; 米国ニューヨーク州ウエイン所在のISP社)	4.8mg
カルボキシメチル澱粉 (エクスプロタブ (Explotab, 登録商標); 米国ニューヨーク州カーメル所在のE. Mendell Co. Inc.)	12.0mg
タルク (イタリア国ミラノ所在のC. Erba社)	6.9mg
ステアリン酸マグネシウム (USPグレード; イタリア国ミラノ所在のC. Erba社)	2.4mg

コロイドシリカ (シロイド (Syloid, 商品名) 244, ドイツ連邦共和国ウォルムス所在のGrace GmbH) 1.2mg

合 計

188.2mg

【0109】エルヴェカ (Eweca) K5タイプ型シグマミキサ (ドイツ連邦共和国マイン河畔ランクフルト) 内で、所要量の2種の有効物質を微晶質セルロースおよび2種のラッカーと混合し;生成した混合物をポリビニルピロリドンの10% (w/v) アルコール性水溶液で湿らし、均一に湿った材料を25メッシュ (710μm) の格子に押し付けて規則正しい顆粒を得、これを40~45℃の空気循環ストーブ内で乾燥した。恒量まで乾燥した顆粒をターブラ (Turbula) T2A型 (スイス国バーゼル所在のBachofen社) 粉末用ミキサに入れ、

カルボキシメチル澱粉を加え、20分間混合した。次いで、この混合物にタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびコロイドシリカを添加し、さらに20分間混合を行った。生成した顆粒を下記のように圧縮工程で処理した。

【0110】7-b: 層3用顆粒の製造

層3の製造に使用する第2顆粒を製造した。生成した層3は25mgのカルビドバおよび100mgのリードバを含有し、次の単位組成を有していた:

カルビドバ-水和物 = カルビドバ25mg (イタリア国ミラノ所在のAlfa Chem社) 27.0mg

リードバ (イタリア国ミラノ所在のAlfa Chem社)

100.0mg

微晶質セルロース (アビスル (Avicel, 商品名) PH 102, 米国ファイデルフィア所在のFMC社) 50.0mg

グリーンラッカー (イタリア国ミラノ所在のEigenmann Veronelli社)

0.1mg

ポリビニルピロリドン (プラスドン (Plasdone, 登録商標) K30; 米国ニューヨーク州ウエイン所在のISP社)

6.0mg

カルボキシメチル澱粉 (エクスポラタブ (Explotab, 登録商標); 米国ニューヨーク州カーメル所在のE. Mendell Co. Inc.)

14.0mg

タルク (イタリア国ミラノ所在のC. Erba社)

6.0mg

ステアリン酸マグネシウム (USPグレード; イタリア国ミラノ所在のC. Erba社)

4.0mg

コロイドシリカ (シロイド (Syloid, 商品名) 244, ドイツ連邦共和国ウォルムス所在のGrace GmbH) 1.0mg

合 計

208.0mg

【0111】エルヴェカ (Eweca) K5タイプ型シグマミキサ (ドイツ連邦共和国マイン河畔ランクフルト) 内で、所要量の2種の有効物質を微晶質セルロースおよびラッカーと混合し;生成した混合物をポリビニルピロリドンの10% (w/v) アルコール性水溶液で湿らし、均一に湿った材料を25メッシュ (710μm) の格子に押し付けて規則正しい顆粒を得、これを40~45℃の空気循環ストーブ内で乾燥した。恒量まで乾燥した顆粒をターブラ (Turbula) T2A型 (スイス国バーゼル所在のBachofen社) 粉末用ミキサに入れ、カルボキシメチル澱粉を加え、20分間混合した。次いで、この混合物にタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびコロイドシリカを添加し、さらに20分間混合を行った。生成した顆粒を下記のように圧縮工程で処理した。

【0112】7-c: 層壁層2用顆粒の製造

実施例3の3-b項に記載したと同様にして、顆粒の製

造を行った。

【0113】7-d: 三層コアの製造 (圧縮法による)

上述の方法によって得た顆粒を、三層錠剤の製造に適した回転圧縮機 (例えば、英国リバプール所在のMenesty Layer-Press社) の3個の装入用ホッパ内に導入した。特に、第1ホッパには7-a項に記載した顆粒を導入し、第2ホッパには7-c項に記載した顆粒を導入し、第3ホッパは7-b項に記載した顆粒で満たした。

【0114】圧縮機には直径9mm, R=12mmの円形凸面パンチを装着した。この圧縮機を調整して、30mgのカルビドバおよび30mgのリードバを含有する188.2mgの顆粒によって形成された層1と、130mg (約1.2mmの厚さを得るのに必要な量) の顆粒7-cから成る層2と、25mgのカルビドバおよび100mgのリードバを含有する208.0mgの顆粒7-bから成る層3とから成る三層コアを製造した。

【0115】上述のように操作して、平均重量が526.2mgに等しく、層1および層3に合計で55mgのカルビドパおよび130mgのL-ドパの2種の有効物質を含有する三層コアを得た。このようにして得た三層コアを、7-e項に記載した顆粒を使用してコーティングを被覆させるために、第2圧縮工程に送った。

【0116】7-e:外部コーティング用顆粒の製造
実施例1の1-d項に記載したと同様にして、顆粒を製造した。

【0117】7-f:圧縮法によるコアのコーティング
実施例1の1-e項に記載したと同様にして、コアのコーティングを行った。三層コア(3つの層のうち2つの層はそれぞれ2種の異なる量の2種の有効物質カルビドパおよびL-ドパを賦形している)の表面が第1層によ

時間(分)	カルビドパの放出量%	L-ドパの放出量(%)
15	53.9	21.0
30	55.4	23.0
60	55.6	23.2
90	55.9	23.4
120	56.0	23.6
150	58.0	27.2
180	98.2	97.6
210	99.3	99.2
240	100.2	99.9

【0120】錠剤から第1の量(錠剤中に含有されている全量の53.9%)のカルビドパの迅速な放出が15分で行われ、次の約60~90分の期間では無視できる量の有効物質が放出されるにすぎず、次いで溶解試験開始後2時間で第2の量のカルビドパの迅速な放出が行われ、同時に、第1の量(錠剤中に含有されている全量の21%)のL-ドパの迅速な放出が15分で行われ、次の約2時間20分の期間では無視できる量の有効物質が放出されるにすぎず、次いで溶解試験開始後3時間で第2の量のL-ドパの迅速な放出が行われると言うことができる。このような特性は本発明の目的を十分に達成するものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の医薬錠剤の一例における三層コアの断面図である。

って構成され、有効成分の第1部分の迅速な放出が行われる上面を除いてコーティングされている、図2に示す錠剤が得られた。

【0118】7-g:溶解試験

錠剤の放出特性を求めるために、2枚の掻き板を有する装置(USPXIIに記載されているもの)を使用して100rpmで操作し、溶解用流体として37℃の脱イオン水を使用した。2種の有効物質の放出を、自動試料採取・読取り装置(スペクトラコンプ(Spectracomp, 商品名)602, イタリア国ミラノ所在のAdvanced Products社)を使用し、UV分光光度計により280nmの位置で追跡した。その結果を表7に示す。

【0119】

【表7】

時間(分)	カルビドパの放出量%	L-ドパの放出量(%)
15	53.9	21.0
30	55.4	23.0
60	55.6	23.2
90	55.9	23.4
120	56.0	23.6
150	58.0	27.2
180	98.2	97.6
210	99.3	99.2
240	100.2	99.9

【図2】図1の三層コアの下面および側面にコーティングを有する本発明の医薬錠剤の断面図である。

【図3】二層コアの下面および側面のほか上面にもコーティングを有する本発明の医薬錠剤の一例の断面図である。

【図4】三層コアの下面および側面のほか上面にもコーティングを有する本発明の医薬錠剤の他の例の断面図である。

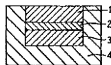
【符号の説明】

- 1 上層
- 2 中間層(障壁層)
- 3 下層
- 4 コーティング
- 5 コーティング

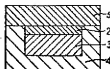
【図1】



【図2】



【図3】



【図4】

